

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
G 0 1 N 33/52	B	7055-2 J		
21/77	B	7235-2 J		
33/48	D	7055-2 J		

審査請求 未請求 請求項の数10(全 7 頁)

(21) 出願番号 特願平3-216628

(22) 出願日 平成3年(1991)8月2日

(31) 優先権主張番号 5 6 3 0 4 4

(32) 優先日 1990年8月6日

(33) 優先権主張国 米国 (US)

US 5,147,606

(71) 出願人 391007079

マイルス・インコーポレーテッド

MILES INCORPORATED

アメリカ合衆国、インディアナ州、46514、

エルクハート、ミルトル・ストリート

1127

(72) 発明者 ステイブン・シー・チャールトン

アメリカ合衆国、インディアナ州、46561、

オセオラ、ダグラス・ロード 10275

(74) 代理人 弁理士 津国 肇 (外2名)

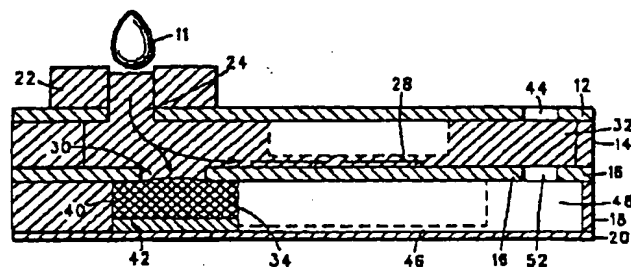
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 自己計測式流体分析器具

(57) 【要約】

【目的】 ヘマトクリット値による修正の必要がなく、正確な量の試料を、操作する者の手をわずらわすことなく自動的に計測することのできる、少量の血液分析に適した器具を提供する。

【構成】 流体を保持するための収容体；流体試料を収容体へ導入するための試料注入開口部24；流体試料を試料注入開口部を通して受け入れるための計測室26；第一の端及び第二の端を有し、第一の端は計測室に連結してそこから第二の端の方向へ流体を運ぶ、流体キャピラリー28；並びに、試薬を収容している第一室領域42及び、計測室と第一室領域との間に位置し、フィルター40を内包する第二室領域を包含する反応区画34；からなり、該フィルターが、計測室から反応区画へとはいった流体をろ過し、該試薬がろ過された流体と反応する、流体を試験する診断用器具。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 流体を保持するためのハウジング；流体試料をハウジングへ導入するための試料注入開口部；流体試料を試料注入開口部を通して受け入れるための計測室；第一の端及び第二の端を有し第一の端は計測室に連結してそこから第二の端の方向へ流体を運ぶ、流体キャピラリー；並びに、試薬を収容している第一室領域、及び計測室と第一室領域との間に位置しフィルターを内包する第二室領域を包含する反応区画；からなり、該フィルターが、計測室から反応区画へとはいった流体をろ過し、該試薬がろ過された流体と反応する、流体を試験する診断用器具。

【請求項2】 第一及び第二の端を有し、第一の端が少なくとも反応区画の第二室領域に隣接して、そこから第二の端方向へ空気を逃がす空気用キャピラリーを包含する、請求項1記載の診断用器具。

【請求項3】 空気用キャピラリーの第二の端に連結する空気室をさらに包含する、請求項2記載の診断用器具。

【請求項4】 流体キャピラリーの第二の端に連結してその中に流体を保持する流体保持室をさらに包含する、請求項1記載の診断用器具。

【請求項5】 ハウジングが、試料注入開口部を提供する第一層、計測室を提供する第二層、それを通して、流体を計測室から反応区画へと移す受け入れ孔を提供する第三層及び、反応室を提供する第四層からなる積層体を包含する、請求項1記載の診断用器具。

【請求項6】 該受け入れ孔が、試料注入開口部から、流体キャピラリーの第一端の方向にずれて位置する、請求項5記載の診断用器具。

【請求項7】 該ハウジングが少なくとも部分的に透明であって流体キャピラリー及び試薬を該ハウジングの外部から見る事が可能な、請求項1記載の診断用器具。

【請求項8】 ハウジング；血液をハウジングへ導入するための試料注入開口部；血液を試料注入開口部を通して受け入れるための第一計測室；第一の端及び第二の端を有し、第一の端は計測室に連結してそこから血液を運び、かつ適量量の血液が計測室に受け入れられたことを示す第一の流体キャピラリー；第一の試薬及び第一のフィルターを内包する第一反応区画；第一の流体キャピラリーの第二の端に結合して、血液をそこから受け入れる、第二計測室；第二の試薬及び第二のフィルターを内包する第二反応区画；並びに第一の端と第二の端を有し、第一の端は第二の計測室に連結して血液をそこから運び出し、かつ適量量の血液が第二計測室中に受け入れられたことを示す第二の流体キャピラリーからなり、流体が各々第一及び第二の反応区画にはいったろ過され、そこで第一及び第二の試薬が各々ろ過された流体と反応することを第一及び第二フィルターが可能とする血液分析に有用な診断用器具。

【請求項9】 積層ハウジング；血液をハウジングへ導入するための試料注入開口部；血液を試料注入開口部を通して受け入れるための計測室；過剰の血液をそこから運ぶために計測室に連結している第一の端、及び適量量の血液が計測室に受け入れられたことを示す第二の端を有する、流体キャピラリー；該流体キャピラリーの第二の端に隣接して位置して血液をそこから受け取り、かつ過剰血液が漏れるのを防止する血液保持室；該計測室に隣接して位置して、該計測室から該反応区画へ血液を移動させる受け入れ開口部、該計測室から受け取った血液をろ過するためのフィルター、試薬及び、反応区画に連絡してそこから空気を抜くための空気用キャピラリーを包含する反応区画を有し、受け入れ開口部が試料注入開口部から流体キャピラリーの方向にずれて位置することにより、流体キャピラリーを通過する前に適量量の血液が計測室を満たすことを可能にする、血液分析のための診断用器具。

【請求項10】 流体の試料を試験具に導入し、流体を計測室に導き、さらに一旦計測室が十分な量の流体を受け取ったら、過剰の流体を流体キャピラリーへと導くステップ；試料分量の流体を反応室に導くステップ；流体を反応室でろ過し、次いでろ過した流体を試薬と接触させるステップからなる流体分析方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は一般的には血液の分析のための器具に関し、より詳細には、血液を、例えば指を針で刺した程度の最小の試料量で分析するためのキャピラリー器具に関するものである。

【0002】

【従来の技術】 臨床分野においては、多くの診断用試験が、全血液を試料として用いて実施されている。これらの診断用試験においては、全血から血清又は血漿を分離し、その血清又は血漿を、血液中分析対象物例えばグルコース、コレステロール、カリウムなどの精確な読み取りのための試験試料として用いる方法がしばしば採用される。

【0003】 伝統的に、遠心分離によって血清及び血漿は全血液から分離されてきた。しかし、遠心分離は時間がかかり、そして臨床試験室の外では一般的に適用できないような器具が必要である。従って、血清及び血漿の分離が必要な多数の血液成分のフィールド試験は困難である。

【0004】 この問題に対して多くの器具が工夫されてきた。これらの器具は、一般に、様々な形式の血液分離が可能な濾過器具を用いている。このようなフィルターは、紙、不織布、粉末又は繊維例えば人工の繊維もしくはガラス繊維、からなるシート状のフィルター材料及び好適な孔径を有する膜フィルターを用いて、実施される。そのようなフィルターを採用した公知の診断用器具

は、近藤らによる米国特許4、256、693号を含み、同特許は多層組立式化学分析器具中で血液をテストするために用いられる多くのフィルター材料を開示している。ボーゲル (Vogel) らによる米国特許4、477、575号では、ガラス繊維を他の吸収層と組合せて用いて、全血から血清又は血漿の分離を可能にする方法及び構成を記載している。ヒルマン (Hillman) らによる米国特許第4、753、776号では、全血から血清を分離し、毛細管力を用いてこの血清を器具中の別の区画に移し、診断用の化学反応を実施させる器具について記載している。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】これらの先行技術の器具は、あいにく、ある分野での応用には実用的ではなく、かつ適当でないことが判明した。近藤ら及びボーゲルらの特許は例えば、スペースや体積に拘束されて、小さな分離フィルターを必要とする方法には不適である。ヒルマンらの特許をはじめとするこれらの先行技術にかかわる他の問題点は、過剰量の血液を必要とし、反応の正確な診断上の読み取りのためには不適当な空気抜きを必要とし、過剰血液の取り扱いが不可能であり、及び／又はそれらの技術が、通常、用いる血液の量を測定したり計時したりすることを器具の操作者に要求する、という点を含んでいる。これらの問題がこの診断試験法の重大な妨げになっている。多くの場合において、測定に何段階かを加えることは堪えがたい測定時間の延長となる。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明の好ましい実施態様によれば、血液中分析対象物を分析する診断用器具は、血液を処理する種々の部屋及び区画を有するハウジングを含んでいる。試料注入開口部（収容部の上部、下部又は側面に位置する）は血液を計測室へ導入するために用いられる。計測室から、血液は反応室へと流れて血液分析対象物が分析される。計測室にはいった血液は流体キャピラリー中に流入し、それによって適量の血液が計測室に充填されたか否かを示す。反応区画は、試薬を含む第一室域と、計測室と第一室域との間に配置されたフィルターを内包した第二室を含むことができる。このフィルターは、血液から固形成分を分離し、濾過された物質を所望の反応を行う試薬へと通す。

【0007】本発明の他の目的及び有利な点は、下記の詳細な説明を読みかつ添付の図面を参照すれば明らかになるであろう。

【0008】本発明は種々の変型及び代替型を許容するが、その特定の態様例は図面中の例によって示されており、かつ以下に詳細に記載する。しかし、それは、開示した特定の形態に本発明を制限することを意図するものではない。そうではなく、意図は、上述の請求項で定義される本発明の精神及び範囲内に収まる、すべての変

型、同類のもの及び代替型をカバーすることである。

【0009】本発明は、0%～60%又はそれ以上のヘマトクリット域にある5マイクロリットルという少量の試料量での血液分析対象物の検出に特に有用である。そのような微小な試料量は、指先を針で刺して得る場合に一般的な量である。自動的に血液試料の要求量を指示する自己計測機能をはじめとするいくつかの重要な利点を提供するように構成された器具を用いて、上述の応用は達成されるのである。このようにして、計時又は血液の計量は不必要となる。以下の文において、そのような器具が積層多層体の形で記載されている。しかし、種々の他の実施法も同様に用いungという事もまた理解されるべきである。たとえば、この器具は型鑄込み、冷間成形及び／又は熱成形のプラスチック部品を用いても製造される。

【0010】図1はこの積層器具を説明するものである。これは、カバー層12、第一接着層14、キャピラリーカバー層16、第二接着層18及び最下層であるウィンドウ層20を有する積層化された多層ハウジング10を包含する。加えて、カバー層12に隣接して注入用の座22が包含される。これらの層はもちろん断面透視図によって理解できる。

【0011】積層化されたハウジング10は、たとえば、穿刺した指又はアプリケーションから血液11を受け入れるための注入座22を擁する。カバー層12を通して血液が注入される部位は積層ハウジング10の注入孔24と示される。注入孔24は血液を計測室26へ、計測室26から（流体）計測キャピラリー28へ、及び区画34もしくは反応室へと導く。血液は受け入れ孔30を通して、反応室34へはいる。

【0012】計測室26、受け入れ孔30及び計測キャピラリー28は前述した自己計測機能を提供するように製造されている。受け入れ孔30は、血液が計測室26を充填されると、計測キャピラリー28に吸入される前に予め決められた量の血液が受け入れ孔30を満たすように、注入孔24からオフセットされている。この予め決められた量の血液が受け入れ孔30の真下に位置する反応室34に、所望の診断用反応を生起する分量の血液を供給する。このようにして一旦、計測室26が反応に必要な量の血液を受け入れれば、計測キャピラリー28は過剰の血液を保持室32に移すことにより対応する。

【0013】この自己計測方法は、少なくとも2つの重要な利点を提供する。第一に、計測キャピラリー28を通して過剰の血液を除去することにおいて適切な計量を提供する。これはこの器具が高いヘマトクリット値（約50%以上）の血液試料を扱うことを可能にする。加えて、計測キャピラリー28が計測室26から血液を迅速に除去するので、ヘマトクリット値の違いのために器具を修正する必要がない。

【0014】第二の利点は使用者にとっての便利さであ

る。例えば、保持室32は反応に要求される最少量を越えた過剰の血液量を保持するように設計されている。このことは操作する人間がこの器具に試料血液を多く注入しすぎても、この入れすぎた状態に接することなく処理することを可とする。また、積層ハウジング10も、図では透明であるように描かれているが、色がついて、注入しすぎ/注入不足の状態を、操作者が上部又は低部から透かし見た試料の色によりたやすく認識できるようにすることも可能である。このように、一旦操作者が計測キャピラリー28中又は保持室32中に血液を認めたならば、それは注入しすぎの状態だということである。逆に血液が計測キャピラリー28中に認められるようになるまでは、注入が不足しているので更に血液を追加する必要があるということである。

【0015】この設計は十分にフレキシブルに出来ており、試料の容量を、各室及びキャピラリーの大きさを变化させることによって変えることができる。

【0016】反応室34に関しては、この室は、所望の診断用反応を提供するためにフィルター40と試薬膜42（1つ又はそれ以上の層を擁してよい）を包含する。フィルター40は好ましくは吸収力のあるガラス繊維である。フィルター40と試薬膜42とは、赤血球が漏れ出して試薬膜42と接触するような事態となることを防止するために、緊密に反応室の壁と接触を保つようなかたちで反応室34中に配置される。受け入れ孔30の径及び位置も、また漏れを最小にする一助となる。フィルター40は、受け入れ孔30中に突出して芯の役割を果たして、血液が計測キャピラリー28を通じて吸い取られる前に血液を反応室34へと吸い取るようにすることができる。吸収剤ガラス繊維がフィルター40を実施するの用に用いられた場合、繊維の表面は少なくとも血液の反応室34への効率よい吸収のために、キャピラリーカバー層16の底表面に緊密に接触していなければならない。

【0017】本発明の他の重要な利点は、計測室26及び反応室34の構造を含む。後者は比較的少量の血液を用いて全血から赤血球を濾過するものである。さらに、ガラス繊維がフィルター40を実施するの用に用いられた場合、血漿は添加物を用いても用いなくても實際上完全に全血から分離される。試薬膜42は、分析対象物反応機構（酵素的/非酵素的）を実施するものであるが、いかなる所望の最終的赤血球分離をも提供することが可能である。

【0018】計測室26及び計測キャピラリー28は、空気抜き44を通じて十分に空気抜きされるので正しいキャピラリー中の流れを提供し、かつ望ましくない空気を捕捉することなしに計測室26を充填することができる。このことは、そのような空気抜きをしなければ、計測キャピラリー28への毛細管運動がヘマトクリット値の高い試料においては発生しないであろうことから、重

要な点である。

【0019】底のウィンドウ層20に接して設けられた空気用キャピラリー46によって、さらなる空気抜き方法が講じられている。これにより反応室34から直接に空気抜きがなされる。空気用キャピラリー46から、空気は空気室48へ流れ、必要とあれば保持室32及び空気抜き44を通して流出する。

【0020】計測室及び反応室である26及び34の空気抜きは上述したように、図1に示した器具の操作の重要な部分を占める。しかし、そのような空気抜きは他の方法でも達成できることに留意すべきである。例えば反応室34の空気抜きは、底のウィンドウ層20又は第二の接着層18を通して空気室48に穴をあけることによってなすことができる。

【0021】空気抜き44及び52は、いくつかの目的にあわせて、位置及び径を調節される。例えば、空気抜き44の直径を空気抜き52の直径より大きくすることにより、保持室32から空気室48へは血液は決して流入しない。これらの直径を逆にすることにより、比較的大量の過剰血液が空気室48にはいつて来る。もし計測キャピラリー28及び空気用キャピラリー46が、共に直接に器具のヘリにつながっていて、それぞれ第一接着層14及び第二接着層18の壁から外にぬけていたら、空気抜き44及び52は必要ない。

【0022】図1において点線部は、計測キャピラリー28及び空気用キャピラリー46を含み、断面図でそれらの毛細管作用を説明するためであることを付け加える。これらキャピラリー28及び46の実際の構造は図2に詳細に示されている。

【0023】さて図2を参照すると、図1の積層多層ハウジング10が、器具の各層を分離した形で透視されている。各層の構造は広範囲に変化してよいが、ある特定の構造の組み合わせが特に有用であると判っている。これらの構造は次のパラグラフで図2に示した器具を参考にして記載する。

【0024】カバー層12は注入孔12と空気抜き44を有する。カバー層12は長さ2インチ（5.1cm）、幅0.3インチ（0.8cm）及び厚さ0.004インチ（0.01cm）である。注入孔24は直径約0.2インチ（0.5cm）であり、カバー層12の幅の中心にあり、かつこのカバー層12の右端から中心寄りに0.1インチ（0.3cm）のところに位置する。カバー層12中の空気抜き44はこのカバー層12の幅の中心にあり、直径0.1インチ（0.25cm）でカバー層12の右端から約0.7インチ（1.8cm）中心寄りにある。

【0025】第一接着層14は、計測キャピラリー28並びに計測及び保持室である26及び32を提供し、やはり長さ2インチ（5.1cm）及び幅0.3インチ（0.8cm）を有している。計測室26及び保持室32は共に直径約0.3インチ（0.8cm）であって第一接

着層14の幅に関して中心にあり、約0.03インチ(0.08cm)の幅を有する計測キャピラリー28によって互いに連結している。第一接着層14の右端から、計測室26は約0.2インチ(0.5cm)中心寄り、そして保持室32は0.6インチ(1.5cm)中心寄りにある。

【0026】キャピラリーのカバー層16は、受け入れ孔30及び空気抜き52並びに計測室26と計測キャピラリー28の親水性床を提供するように作られている。キャピラリーカバー層16は長さ、幅及び厚みにおいてカバー層12と同様である。受け入れ孔30の直径は約0.2インチ(0.5cm)である。受け入れ孔30はキャピラリーカバー層16の幅に関して中心にあり、カバー層12の注入孔24から約0.1インチ(0.3cm)ずれ(offset)ている。このようにして、受け入れ孔30は、キャピラリーカバー層16の右側から中心へ0.2インチ(0.5cm)のところに位置する。空気抜き52は、直径0.1インチ(0.3cm)で、キャピラリーカバー層16の右側から0.7インチ(1.8cm)中心寄りにあり、また、このキャピラリーカバー層16の幅に関して中心にある。

【0027】第二接着層18は反応室34、空気室48及び空気用キャピラリー46を提供するものであって、長さ、幅においては前述した各層と同様である。第二接着層の厚さは約0.01インチ(0.03cm)である。反応室34及び空気室48は共に第二接着層18の幅に関しては中心にあり、直径は0.2インチ(0.5cm)であって、幅0.03インチ(0.08cm)の空気用キャピラリー46によって相互に連結している。空気用キャピラリー46の深さは少なくともフィルター40の厚みと同じであるべきだが、反応室34全体と同じ深さであってもよい。第二接着層18の右端から、約0.2インチ(0.5cm)中心寄りに反応室34が位置し、0.7インチ(1.8cm)中心寄りに空気室48が位置する。試薬膜42とフィルター40とは共に、反応室34の壁の内側にぴったりはまるために、直径約0.2インチ(0.5cm)(用いられる材質の弾性度によって決定されるが)が好ましい。

【0028】底部ウィンドウ層20は好ましくは計器による試薬膜上での反射率測定のために光学的に透明であるのが好ましい。底部ウィンドウ層20は厚さ0.004インチ(0.01cm)であって、前述の各層と同様の長さと同様で実施される。

【0029】12、14、16、18及び20の各層は試薬膜が良く見えるように、かつこの器具の上部又は底部のどちらから計測キャピラリー28及び保持室32が良く見えるように、プラスチック材、たとえばPET(ポリエチレンテレフタレート)などで製造されるのが好ましい。層12、14、16、18及び20は好ましくは、従来の両面接着テープを用いて接合するのがよ

い。

【0030】図3に関しては、やはり本発明による第二の血液分析実績態様が表示されている。図3の実施態様は図1及び図2に関して前述した実施態様と同じ方法で操作される。しかし、前述の実施態様と異なる点は、図3は2つの別々の反応室、つまり第一反応室60及び第二反応室62を有していることである。これら別々の室60及び62は異なる血液中分析対象物、たとえば、グルコース、コレステロール又は脂質群などを分析するのに特に有効である。図3の実施態様は注入孔64、受け入れ孔66及び68、計測室70及び72、計測キャピラリー74及び76並びに空気用キャピラリー78及び80を擁し、それらは実際に図1中のそれらに反応する部分と同様に働く。

【0031】血液を、図1に関して前述するように、注入孔64から第一計測室70、第一計測室から第一反応室60及び第一計測キャピラリー74へと導入する。十分な量の過剰血液量が第一計測キャピラリー74を通過して第二計測室72へ流入すると、第一計測室70内における工程は第二計測室72で繰り返されて、受け入れ孔68を通じて第二反応室62へと流入する。この2つの個々の工程の差異のポイントは反応室60及び62での濾過及び反応にあり、これは勿論、用いられるフィルターや試験膜のタイプによって決定される。計測キャピラリー74及び76は、それらが連絡している計測室70及び72が適量の血液を受け入れた時に、表示するものである。

【0032】保持室82、空気室84並びに空気抜き86及び88は図1に実施態様中の対応する部分と同様に働く。

【0033】図4及び5はそれぞれ、図3の実施態様の第一接着層114及び第二接着層116を斜視図で示すものである。

【0034】したがって、本発明は、5 μ lという少量の血液量での分析に有用な、総合的な全血分析対象物の分析ストリップを提供する。この器具は計量したり時間を測ったりする工程を、操作者に要求せず、過剰の試料量で完全な内部を提供する。さらに、計測キャピラリーによって、注入しすぎ又は注入不足の状態が視覚的に検出(人間又は機械による)でき、ヘマトクリット値の相違によって計器を修正する必要がなくなる。

【0035】本発明を、上述した多くの実施態様に関して説明したが、当業者には他の様々な改造及び変化もまた、なしうるということが理解出来るであろう。例えば、前述の実施態様は、いくつかの反応室を直線又は放射状の列として包含し、これによって、一滴の血液を用いて多目的の血液分析測定が可能になるように改造することができる。また、注入座22をカバー層と同一平面上に有することも可能である。例えば、血液受入のための注入座を作るために、カバー層が円形のくぼみを有す

9

ることできる。加えて、血液の導入のためには、注入座は積層多層ハウジングの側面又は底面に位置させてもよい。これにより計測室への血液の側面からの注入又は底面からの注入が可能となるであろう。そのような改造又は変化は上述の請求の範囲によって示された本発明の精神の及び範囲から離れるものではない。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の多層血液分析用器具の断面図である。

【図2】図1の血液分析用器具を、その各層を互いに分離して示した斜視図である。

【図3】やはり本発明による、代替の多層血液分析用器具の断面図である。

【図4】図3の器具の第一接着層114の斜視図である。

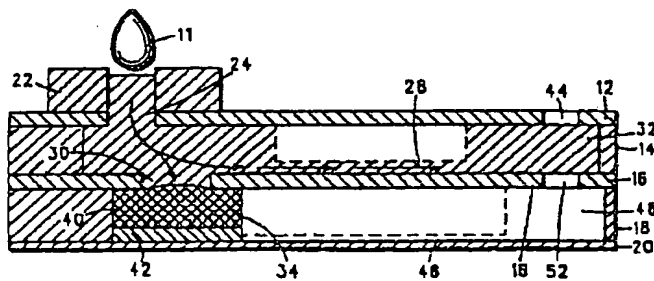
【図5】図3の器具の第二接着層116の斜視図である。

【符号の説明】

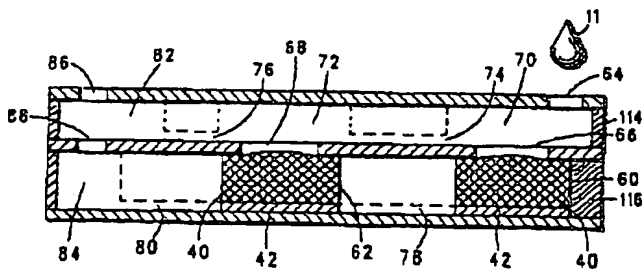
- 12 ……カバー層
- 14 ……第一接着層
- 16 ……キャピラリーカバー層
- 18 ……第二接着層
- 20 ……底部ウィンドウ層
- 24 ……注入孔
- 26 ……計測室

- 28 ……流体計測キャピラリー
- 30 ……受け入れ孔
- 32 ……保持室
- 34 ……反応室
- 40 ……フィルター
- 42 ……試薬膜
- 44、52 ……空気抜き
- 46 ……空気用キャピラリー
- 48 ……空気室
- 60 ……第一反応室
- 62 ……第二反応室
- 64 ……注入口
- 66 ……受け入れ孔
- 68 ……受け入れ孔
- 70 ……計測室
- 72 ……計測室
- 74 ……計測キャピラリー
- 76 ……計測キャピラリー
- 78 ……空気用キャピラリー
- 80 ……空気用キャピラリー
- 82 ……保持室
- 84 ……空気室
- 86 ……空気抜き
- 88 ……空気抜き

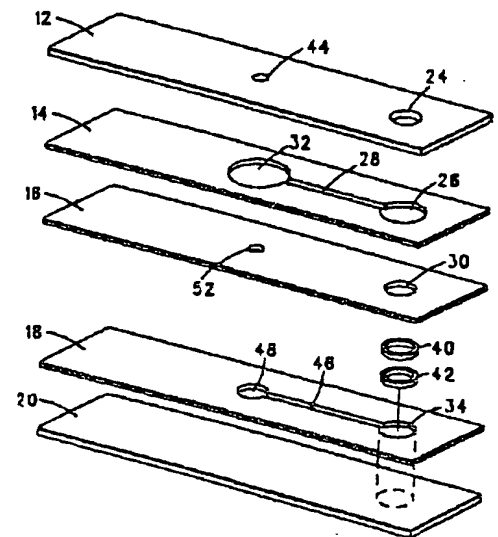
【図1】



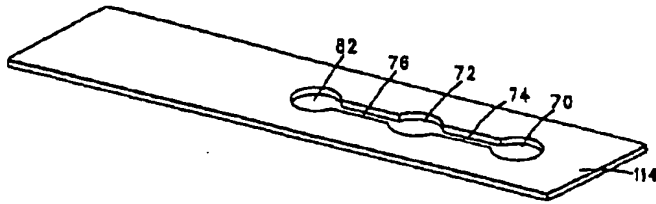
【図3】



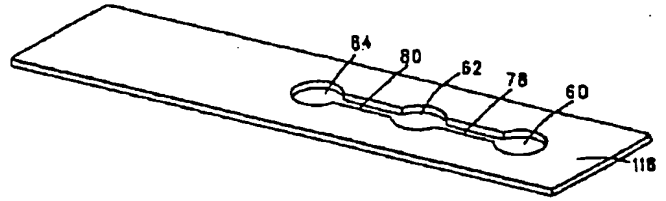
【図2】



【図4】



【図5】



フロントページの続き

(72) 発明者 ミハイロ・ブイ・レベック
アメリカ合衆国、インディアナ州、46507、
プリストル、イー・ビストウラ・ロード
1004

(72) 発明者 キヤサリン・ルツテン
アメリカ合衆国、インディアナ州、46530、
グレンジヤー、コパー・チエイス・コート
10040